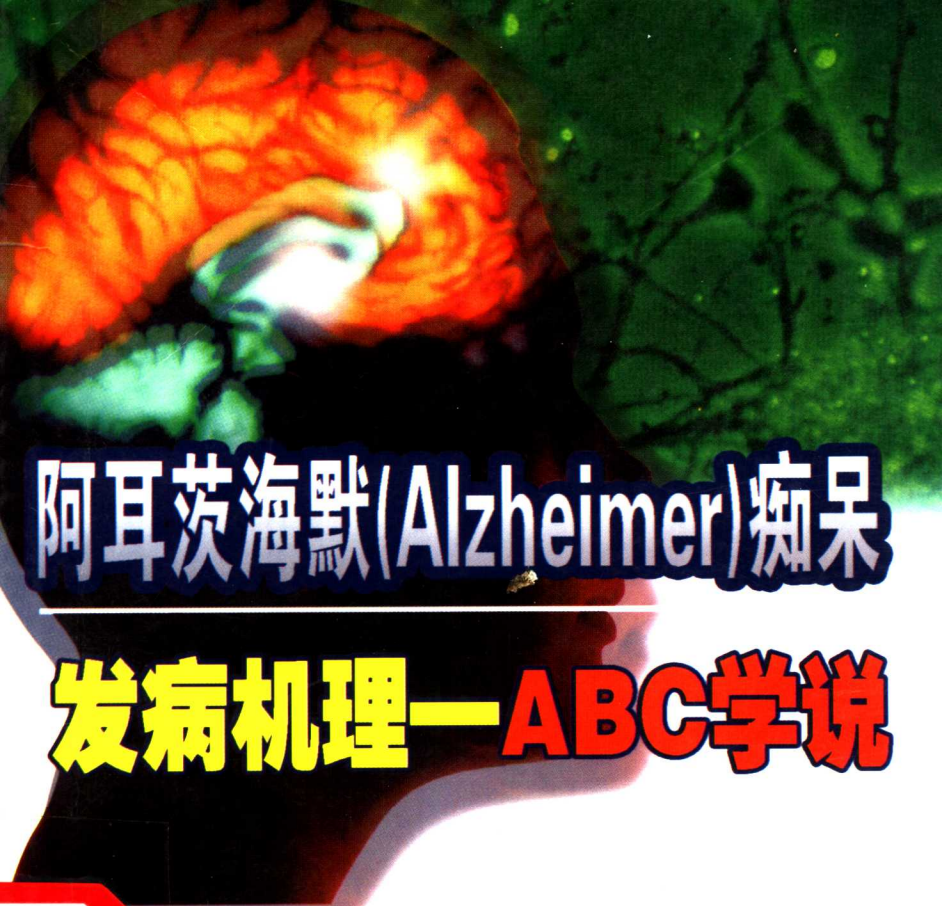




阿耳茨海默(Alzheimer)痴呆

发病机理—ABC学说

9. 102

6

4

ERCIHAIMOCHIDAI FABINGJILI
—ABCXUESHUO

李文彬 王鲁宁 蔡竖平 端木丰 编著

军事医学科学出版社

阿耳茨海默(Alzheimer)痴呆 发病机理—ABC 学说

李文彬 王鲁宁 蔡竖平 端木丰 编著

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

阿耳茨海默(Alzheimer)痴呆发病机理—ABC 学说 /

李文彬,王鲁宁,蔡竖平,端木丰编著.

—北京:军事医学科学出版社,2004

ISBN 7-80121-543-5

I. 阿… II. ①李…②王…③蔡…④端木…

Ⅲ. 阿耳茨海默病—病理—研究 IV. R749.102

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 106699 号

出 版:军事医学科学出版社

地 址:北京市海淀区太平路 27 号

邮 编:100850

联系电话:发行部:(010)66931034 66931048

编辑部:(010)66931050

传 真:(010)68186077

网 站:<http://mmssp.nease.net>

印 刷:潮河印装厂

装 订:潮河印装厂

发 行:新华书店总店北京发行所

开 本:787mm×1092mm 1/32

印 张:10.5

字 数:239 千字

版 次:2005 年 1 月第 1 版

印 次:2005 年 1 月第 1 次

定 价:15.00 元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

内 容 提 要

这是一本关于阿耳茨海默(Alzheimer)痴呆发病机理的专业性很强的学术专著。本书作者是从事这项专题研究的基础与临床科技人员。作者用 ABC 三个英文字母分别代表的脑老化(A, aging of brain)、淀粉样蛋白(beta amyloid, B)和递质受体通道(C, channel)三大类痴呆病理生理变化相关的因子之间在痴呆发病中的作用,表述了他们对阿耳茨海默痴呆发病原因和机理的看法:脑老化是痴呆发病的基础、背景和条件; $A\beta$ 是痴呆发病的关键性损伤因子;氧化应激是脑老化的启动因子;自由基与 $A\beta$ 联合或互补优先损伤递质受体,导致脑神经环路失衡,破坏神经与心理活动的整合功能而发病。本专著的特点是:

第一,作者表达的学术观点是他们 20 年来从事本专题研究的科学总结,基于大量的、系统的实验资料进行的加工整理做出的结论;

第二,这本专著的内容体现了与当代科学发展的前沿和主流接轨并在某些环节展示了独到的见解或新的发现;

第三,实用性强,为衰老神经生物学的发展提供了有益的学术见解与研究平台;

第四,本专著自成体系,吸收了多学科与技术方法的成就,开展了多层次的实验研究,比较全面而系统地总结了特征性的科研理性思维的脉络及其运作模式。

因此,本专著是神经、精神学科的基础与临床科技工作者的参考读物以及这一领域从事第一线研究的专业人员的必备读物。

序 言

解放军总医院老年医学研究所神经生物学实验室创建20年来,李文彬教授和他的同事们作了大量的工作。在国内历届老年医学的大型学术活动,特别是老年医学基础研究领域的学术交流中不乏他们的身影,并时常获得从这个研究室发出的进展信息。这本书的问世,集中地体现了多年来积累的研究成就。

早在20年前,他们开展的前期工作引起了我和我的同道们的密切关注;回顾这期间在我的记忆中留下了许多难以忘怀的片断,表达出来,介绍给同行,作为礼物以祝贺李文彬、王鲁宁、蔡竖平和端木丰四位教授主编的这本专著的出版。

首先令我感到兴奋和值得赞誉的第一个印象是,他们始终以衰老神经生物学作为总体目标完成了大量的学科建设工作并以此为活动舞台开展研究。李文彬教授曾在生理学界的科学泰斗蔡翘教授和著名药理学家周金黄教授的门下学习和工作,亲耳聆听两位前辈的教诲,奠定了学科建设的基础,从某种意义上讲,这个研究室的工作进展和成绩不仅凝集着两位前辈的关心和殷切的希望,并且也注入了他们的科研成果和风范。这个研究室培养的学生大多数坚持了原来的方向,并在国内外新的岗位上成长成为科研骨干力量。我们高兴地看到,解放军总医院老年医学研究所的历届领导特别是现任所长王鲁宁教授都投以极大的热情,支持这个研究室的成长,

促进衰老神经生物学的学科建设,她热心倡导并参与编写这本专著的同时,还提供了完成这本专著的平台;没有她的努力这本收不可能面世。

其次,这本专著的内容充分表达了神经生物学研究室始终如一地坚持氧应激在脑老化和痴呆发病中的作用,逐步扩展研究的深度与广度,推动了学科的发展。

再次,这本专著展示的研究成果,独具特色,吸引了国内的同行,开展了广泛的合作与交流,他们在老年医学基础学科的发展中占有一席之地。

此外,从这本专著中我们还可以看到,超前的科学构思,先进的实验技术以及独到的实验设计和学科之间的交叉与结合,产生了独具特色的研究成果,他们的工作与国内外科学发展的宏观背景与主流紧密结合,值得赞扬。

最后,ABC 学说的理论框架是值得重视的与时俱进的大课题,以此为起点,值得延伸与发展,欲穷千里目,更上一层楼。

我愿意重申,谨借此序言,祝贺这本专著的出版。

中华医学会老年医学分会主任委员

陈可冀

中国科学院院士

2004 年 9 月于北京

序 言

在1998年元月8~10日召开的第91次香山会议上,我作为会议的召集人之一,以《跨世纪脑科学——老年性痴呆致病机理与诊治》为主题举行了一次有重要意义的学术交流。会上,我读到了李文彬教授提供的一份论文汇编单行本,题目是《Alzheimer型痴呆发病的ABC学说》,阐述了一种学术观点,提出了脑老化(Aging) β -淀粉样蛋白沉积(Beta amyloid peptide deposition)和递质受体通道(Channels)的复合效应是老年性痴呆(AD)发病的根本原因。现在,又经李文彬、王鲁宁、蔡竖平和端木丰四位教授的努力,完成了以《阿耳茨海默痴呆发病机理——ABC学说》为题的学术专著,系统地阐述了有关AD发病机理的主要学术观点。我本人祝贺这本专著的出版和发行。

这本专著总结了解放军总医院老年医学研究所神经生物学研究室从上个世纪80年代中期启动的AD病因学研究的主要内容并参考了国外同行的工作,详尽分析了AD病因学研究中的几个重要的学术问题,并向关注此领域的进展及在此领域勤奋工作的同行系统展示了他们的实验结果和学术见解,是一件值得庆幸的好事,有助于繁荣科学园地,为攻克医学难关贡献新的思路。

这本专著最显著特征是,它所提出的学术观点是在充分的实验基础上形成的严谨的理性思维;这本专著的学术观点和研究历程与当代衰老神经生物学(Aging neurobiology)研究的重大课题——AD 发病机理探索的主流方向和前沿接轨并且在某些关键环节同步合拍,以脑老化(A), β -淀粉样蛋白沉积(B)和递质受体通道(C)的复合效应为轴心,提出了ABC 学说为AD 发病的主要原因。理性思维的结论触及病因的本质与核心机理,值得关注和不断地向深层次发展。

在此项研究所经历的近二十年时间里,恰值AD 病因学与衰老神经生物学蓬勃发展并取得长足进步的时期。分子克隆、基因工程等新技术层出不穷,研究思路丰富多彩,多层次的探索取得了丰硕的成果。课题组同志群策群力,密切配合,在本研究领域辛勤耕耘,克服了资金缺乏,技术条件不足等重重困难,取得了今天的进展,实属来之不易。特别是近几年西方的同类研究投入了大量的资金,蒐集了最优秀的人才,从事微观与宏观相结合的递质受体通道与AD 发病机理的研究,证实与延伸了ABC 学说的理论基础。

这本专著提出或表述了AD 发病机理研究中值得重视的学术问题,如AD 的本质与特征,以 $A\beta$ 为主的各种致伤因子的多重效应,递质受体是病原因子攻击的靶分子以及神经环路失衡在AD 发病中的作用与地位,淋巴细胞递质受体损伤的意义等问题,为今后进一步发展ABC 学说奠定了基础。

这本专著还展示了整体、细胞和分子水平各层次组成的研究模式和实验平台,从中获得的结果是建立ABC 学说的实验基础,某些环节融入了课题组同志们的智慧与创造性劳动,

有些技术和学术观点被同行引用和借鉴,推动了学科的发展。

总之,AD发病的ABC学说是一个值得重视和不断深化研究的学术观点,它凝集了解放军总医院老年医学研究所同志们的心血与汗水,在AD病因学研究色彩绚丽的画面上涂上了浓重的一笔。

王新德

2003-11-25

PREFACE

Recent decades have witnessed a significant increase in the life expectancy of people in most countries of the world. The age distribution of the population is developing from a pyramid in the direction of a cylinder. This trend is reflected in the increasing prevalence of age – related diseases. The clinical neurological symptoms and signs of these brain diseases are also displayed by the considerably increased number of patients suffering from impaired cognition in the second half of life.

More than half of the patients with progressive loss of cognitive performance are suffering from Alzheimer's disease. As is the case for many diseases, the Alzheimer syndrome does not have a single cause. Long before the clinical outbreak of Alzheimer's disease, many factors are already exerting influence on the patient who has a predisposition for this illness. In recent years research on the neurobiological origin has focused on so – called β – amyloid protein, which is the main constituent of the deposits forming the foci in the brain tissue – the so-called Alzheimer plaques.

It should be noted, however, that these amyloid plaques occur not only in the brains of Alzheimer patients, but also in the brains of elderly persons not suffering from dementia; characteristic for Alzheimer's disease is the regional distribution and plaque

density in specific regions of the brain. The most important morphological correlation of Alzheimer's disease is the destruction of synapses in the region of the cerebral cortex. At every cortical nerve cell there are up to 10 000 specialized contact points (synapses) over which connections are made to other nerve cells through the exchange of messenger substances (neurotransmitters). This vast number of signal transmissions between the nerve cells forms the neurophysiological basis of our neuropsychological functions.

Experimental investigations have shown that there is an interaction between the use of synapses and their number and structure. This phenomenon of plasticity indicates the existence of a lifelong reserve potential available to both healthy persons and to persons suffering from cognitive disturbances receiving appropriate therapy if required.

A further type of cortical nerve cell damage is known as neurofibrillar degeneration. This change, which was discovered by Alzheimer, is characterized by the occurrence of intracellular fibrous bundles; paired helical filaments (PHF) are degenerate neurofilaments and proteins associated with microtubuli; neurofilaments and microtubuli serve the nerve cells as intraneuronal transport structures for the anterograde and retrograde transport of substances along the axonal nerve processes. In respect of neurofibrillar degeneration, there is an overlap between the findings for patients with dementia and without. Moreover, Alzheimer plaque densities of greater than $15/\text{mm}^2$ be regarded as protection against the development of dementia.

PREFACE

This monograph deals with the mechanisms and common ground shared by brain aging and Alzheimer's disease (AD). The new concept has been given the name ABC theory and derives from the results produced by the authors' working groups. The ABC theory is intended to help explain the complex pathomechanism of Alzheimer's disease and would therefore be of prophylactic use in the field of preventive medicine for the aging brain.

The cause of AD are expressed by three letters: ABC

(A) brain - aging is the condition, base and background for AD

(B) β - amyloid - protein is the molecular marker of AD

(C) channel current of neurotransmitter receptors is the main target attacked by pathogen factors, which will be the pace-maker to elicit neuronal circuit disorder.

The authors assume that the reactive oxygen species (ROS) is the driving factor for brain aging: "ROS and β - amyloid protein are the harmful factors inducing neuron apoptosis". In the opinion of the authors the amyloid and PHF theory are secondary pathogenic components, while ROS is the primary causal impetus for the occurrence of Alzheimer's disease. As the authors point out, there are of course multiple, mutually interacting risk factors; but ROS is the driving factor for cerebral change and therefore paves the way for the development of Alzheimer's disease.

In conclusion, the authors recommend chronologically extending the therapeutic window to before the point of definite cerebral change (45 years of age) - with antioxidant therapies. Antioxidants act as mediators;

(1) for the regulated development of the synaptic action potentials;

(2) serve as secondary messengers of metabolic processes, and

(3) have a regulatory function in genetic expression.

It is pointed out, however, that considerable work remains to be done in this area in order to provide proof of effectiveness.

The latest scientific results from the laboratories of the four authors are presented in the twelve chapters of this commendable monograph.

Hopefully, this book will generate scientific impetus worldwide and stimulate new scientific research projects leading to improved Alzheimer therapies in the future, thereby easing the severe burden carried by those suffering from the disease and also, in particular, that of their relatives.

Univ Prof. Dr. Peter DAL – BIANCO M. D.

University Hospital for Neurology, Vienna, Austria

Vienna, 20 June 2003

前 言

老年性痴呆 (Alzheimer disease, AD) 严重地威胁老年人的身心健康,是老龄化社会的沉重负担。从上世纪后期起这种压力日趋严重,由于病因不明,早期诊断困难,再加上缺乏有效的治疗药物,为诊、防、治带来了难以克服的困难,人们把关注的焦点集中到病因学研究的突破性成就;近数十年来 AD 病因与发病机理的研究形成了越来越宏大的热潮,人们用期待的目光迎接胜利的喜讯,但是,事与愿违,尽管已经积累了大量的资料,甚至在某些环节出现了认识上的升华,逐步加深了对 AD 性质或生物学本质的了解,但是,从整体上衡量,距突破性进展路途遥远,前景渺茫,可以用一句话来概括 AD 病因与病理生理研究的现状是,说法颇多,无一定论。

回顾几十年来 AD 病因与发病机理的研究历程,令人感慨万分,无所事从,但是,也不难从中提炼出带规律性的认识,吸取教训,少走弯路,为向更深层次发展找到新的突破口与切入点,笔者认识到以下数点可视为教训:

第一,追逐单一致病因子是认识论哲学观点上的重大失误。这方面的事例不胜枚举,可以说,到目前为止,从事这项研究的绝大多数很有见地的科学工作者仍在这一指导思想的支配下徘徊不前。

第二,科学界定或学科归属问题,相当多的科研集体或个人,从本身专业的视角与观点认识 AD、发掘病因,其结局是

以偏盖全,发展极不平衡,形态、生化、基因、生理等学科的资料各占一方,相互沟通不足,更谈不上形成独立的学术体系。

第三,AD 本质认识上的局限,过分地强调大脑是 AD 发病的主体,忽略全身的变化,无视衰老机体是 AD 发病的基础;AD 为孤立的局限性病变的论点仍然占统治地位。

第四,AD 病因研究受控于科学发展的主流与热点,从中获取前进的方向和动力,开阔视野,深化认识的同时,也难免受到主流学科局限性的摆布,甚至在前进的路程中步入新的陷阱。

本书作者从事 AD 病因与临床研究的近 20 年的历程,耳闻目睹了 AD 相关研究事态的发展与变化,走过了弯路,对错综复杂的现象陷入迷惑不解的状态。科学实践的积累促进了认识的深化与升华,其中也汲取了同行的有益见解,认真地梳理了这一领域中理性思维的脉络,总结了 AD 发病机理的 ABC 学说,它的科学内涵是,脑老化或衰老是 AD 发病的基础、背景和条件,而氧化应激或自由基损伤是启动衰老和脑老化的根本原因,因此,自由基是 AD 发病的重要(或基本)损伤因子;淀粉样蛋白(Beta amyloid protein, $A\beta$) AD 的分子病因;或者说蛋白代谢的负面效应分子, $A\beta$ 是 AD 关键性病原分子;而自由基与 $A\beta$ 二元损伤效应互补攻击递质受体通道,脑神经环路失衡,破坏了神经、精神活动的整合功能而发病。显然,这一学术体系的产生绝不是心血来潮、一时冲动的结果,是有深刻的科学发展的背景和完成这项研究的有益微观环境必然出现的产物,是科研实力、学术积累、理性思维成熟化的水平以及研究实体运作能力的综合体现。20 年的历程,为时不短,历途不易,值得深思和总结,当这一科学体系初步告成的时候,笔者愿意和广大读者共同感谢为建立 AD 病因 ABC

学说的多位同事表示深切地谢意。

张炳烈副研究员从 1985 年起,在担任课题组的指导教师完成大量组织协调工作的同时,还承担了神经元和成纤维母细胞培养并建立了体外细胞老化模型的课题研究。

张熙教授早在 1988 ~ 1990 年对 D - 半乳糖衰老模型的研究方面完成的奠基性工作是本项课题的基本建设,这一模型在国内受到同行的关注,反复引用,张教授功不可没。

李培峰副教授 1988 ~ 1989 年用培养的神经元系统地完成了自由基损伤启动细胞衰老的研究,这一分枝始终是本系列研究的重要组成部分。

桂兰润博士在培养的神经元完成了自由基与 $A\beta$ 二元损伤的神经细胞凋亡的研究并比较了两种损伤因子的作用特征。

张京立博士于 1989 ~ 1991 年完成了脑老化和缺血模型的中药实验治疗学的研究,他完成课题的阳性结果,令人深切地认识到中药是防治脑老化、脑缺血的有深远发展前景的领域。

杨卫平研究员,在 1990 ~ 1992 年期间在极困难的条件下,完成了爪蟾卵母细胞(*Xenopus Laevis oocytes*)表达神经递质受体研究,观察到老龄老鼠脑递质受体,电活动水平下降,证明脑老化累及神经递质受体并且充分地提供了自由基损伤递质受体是启动脑老化分子水平的实验依据,以她的工作为起点,陈丰、李玉珍和黄福南博士深化了这一领域的研究,陈丰副主任医师完成了 $A\beta$ 损伤表达递质受体研究的先导性工作;黄福南博士完成了自由基与 $A\beta$ 二元损伤表达的递质的研究,系统地观察了多种经典神经递质受累的水平 and 效应特征以及抗氧化剂的疗效。

李玉珍博士的工作证明:淋巴细胞 mRNA 注入卵母细胞表达的受体上用递质激动剂诱导出跨膜电流,提示外周血淋巴细胞上分布着结构完整具有典型电学特征的功能性受体,是神经科学划时代发展的重要标表之一。

韦丰博士 1992 ~ 1994 的工作奠定了 D - 半乳糖衰老模型产生经典的脑老化效应,为认定自由基损伤是启动脑老化的唯一原因奠定了科学依据。

崔旭副研究员继先期的 D - 半乳糖衰老模型的研究,坚持了氧化应激,自由基损伤是衰老与脑老化启动因子的同时,补充了新的实验依据,特别是,她着重检测与验证了线粒体损伤是 D - 半乳糖模型产生拟衰老反应的枢纽,使模型的理论体系融入自由基衰老学说发展的主渠道。

作者清醒地认识到,ABC 学说只是建立了一个新的学术体系的起点,要它走向成熟还要经过遥远的路程,凭作者的水平 and 当前的科学发展的背景不可能一蹴而就,尽善尽美,刊印成册有利于吸引更多的同道密切地思考这个问题,相信它具有的潜在魅力令人折服,使之逐渐完善,更加成熟。

编者

2004 年 10 月于北京